



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Estadía de del cáncr de endometrio: correlación entre los hallazgos radiológicos prequirúrgicos y el análisis anatomopatológico postquirúrgico

Endometrial carcinoma staging: correlation
between preoperative radiological findings
and postsurgical pathological analysis

Autora: Paula Pérez Chacón

Directora: Yolanda Jubete Castañeda

Codirectora: Laura Aller de Pace

Santander, junio 2021

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 EPIDEMIOLOGÍA	6
1.2 FACTORES DE RIESGO	8
1.3 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA	11
1.4 FACTORES PRONÓSTICOS.....	16
1.5 ESTADIAJE PREQUIRÚRGICO	18
1.5.1 Ecografía transvaginal /transrectal	18
1.5.2 RMN	20
1.5.3. Tomografía axial computarizada y Tomografía por emisión de positrones.....	23
1.6 ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA	24
2. JUSTIFICACIÓN.....	26
3. OBJETIVOS	26
4. MATERIAL Y MÉTODOS	27
5. RESULTADOS.....	28
5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA.....	28
5.2 ESTADIAJE RADIOLÓGICO PREQUIRÚRGICO	29
5.3 ANÁLISIS GENERAL DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP Y VPN DE LA RMN EN EL DIAGNÓSTICO DE CE	30
5.4 ANÁLISIS DE LA ESTADIFICACIÓN RADIOLÓGICA POR RMN EN NUESTRO CENTRO	31
6. DISCUSIÓN	34
7. CONCLUSIONES	36
8. BIBLIOGRAFÍA	37
9. ANEXOS.....	41
ANEXO 1: PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia mundial de cáncer de útero en 2020.....	6
Figura 2. Cáncer de útero, número de casos nuevos por año y tasas de incidencia específicas por edad	7
Figura 3. Número de casos nuevos y de muertes estimadas en mujeres por cáncer en EEUU en el año 2020	7
Figura 4. Incidencia europea de cáncer de útero en 2020.	8
Figura 5. Beneficios y riesgos estimados del Tamoxifeno	9
Figura 6. Características del CE según la clasificación genética.....	14
Figura 7. Relación entre el nuevo sistema de clasificación y el tradicional.....	15
Figura 8. Factores pronósticos	16
Figura 9. Clasificación FIGO 2009 de cáncer de endometrio	17
Figura 10. Ecografía transvaginal de útero en retroversión	19
Figura 11. Ecografía transvaginal	19
Figura 12. Infiltración miometrial profunda por eco 3D.....	20
Figura 13. Carcinoma endometrial.	21
Figura 14. TAC transversal.....	23
Figura 15. Imágenes de FDG-PET/TC.....	24
Figura 16. Tratamiento quirúrgico del carcinoma endometrial de endometrio	25

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características epidemiológicas.	28
Tabla 2. Estadíaaje radiológico prequirúrgico en CE tipo I.	29
Tabla 3. Estadíaaje radiológico prequirúrgico en CE tipo II.	29
Tabla 4. Estadíaaje radiológico prequirúrgico en CE tipo I y tipo II.	30
Tabla 5. Comparación entre los hallazgos radiológicos de la RMN y el estudio AP	31
Tabla 6. Comparación entre la estadificación provisional de la RMN y la estadificación histológica postquirúrgica.	31
Tabla 7. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la RMN en el estadíaaje prequirúrgico del CE.....	33

A todas las pacientes de este estudio, por ser luz y guía para las demás.

A mis tutoras, Laura y Yolanda, por adentrarme en el mundo de la Ginecología.

A mis padres, por permitirme cumplir sueños y ser muro de sostén cuando las cosas se tambalean. A mi familia y amigas.

Y a ti, Ali, por ser lo más bonito que me ha dado la Medicina.

RESUMEN

La Resonancia Magnética constituye una prueba complementaria ampliamente aceptada para el diagnóstico y planificación del tratamiento en el cáncer de endometrio. Numerosos estudios han demostrado la utilidad de dicha prueba, poniendo de manifiesto una sensibilidad y especificidad muy aceptables en el diagnóstico de la neoplasia de endometrio.

OBJETIVOS: establecer el grado de correlación existente entre el estadiaje prequirúrgico del cáncer de endometrio, establecido por medio de RMN, y su estadiaje anatomo-patológico en el Servicio de Ginecología y Obstetricia HUMV-.

METODOLOGÍA: análisis retrospectivo que incluye 170 pacientes diagnosticadas de carcinoma de endometrio en el Hospital Marqués de Valdecilla, teniendo en cuenta el estadiaje radiológico prequirúrgico llevado a cabo mediante RMN, y el análisis anatomo-patológico postquirúrgico como variables principales para el estudio.

RESULTADOS: se observa concordancia con los resultados de estudios previos, teniendo la RMN un VPP muy elevado. Sin embargo, la especificidad de la RMN en nuestro estudio es menor que en el estudio comparativo en los estadios IA y IB, existiendo un sobreestadiaje en 10 casos de las 139 pacientes en estadio I.

CONCLUSIÓN: la resonancia magnética es una herramienta útil para la estadificación prequirúrgica del cáncer de endometrio, pues permite planificar el tratamiento minimizando la morbilidad y los riesgos asociados a la linfadenectomía en una proporción significativa de pacientes.

Palabras clave: “cáncer de endometrio”, “resonancia magnética”, “anatomía patológica”, “estadiaje”.

ABSTRACT

Magnetic Resonance Imaging is widely accepted as complementary test for the diagnosis and treatment planning of endometrial carcinoma. Numerous studies have demonstrated the usefulness of this test, showing a very acceptable sensitivity and specificity in the diagnosis of endometrial neoplasia.

OBJECTIVES: to establish the degree of correlation between the pre-surgical staging of endometrial cancer, established by means of MRI, and its anatomo-pathological staging in the HUMV Gynecology and Obstetrics Service.

METHODOLOGY: retrospective analysis that includes 170 patients diagnosed with endometrial cancer in HUMV, by means of pre-surgical radiological staging with MRI and the postsurgical anatomo-pathological analysis as main variables.

RESULTS: concordance with the results of previous studies is observed. MRI has a very high PPV. However, the specificity in our study is lower than in the comparative study in stages IA and IB, with an overstaging in 10 patients from 139 with stage I.

CONCLUSION: magnetic resonance imaging is a useful tool for the pre-surgical staging of endometrial cancer, since it allows to tailor the treatment, minimizing the morbidity and risks associated with lymphadenectomy in a significant proportion of patients.

Key words: “endometrial carcinoma”, “magnetic resonance imaging”, “pathological anatomy”, “staging”.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica del tracto inferior maligna más común en países desarrollados y el segundo cáncer ginecológico más frecuente en el mundo, por detrás del cáncer de cérvix. A nivel global, es la sexta neoplasia en las mujeres (Sienko, 2014).

Más del 90% de los cánceres de cuerpo uterino tienen su origen en el endometrio por lo que el término cáncer de endometrio se usa de forma general para denominar los cánceres de cuerpo uterino. El 10% restante corresponden a tumores originados en el músculo miometrial o en el estroma endometrial.

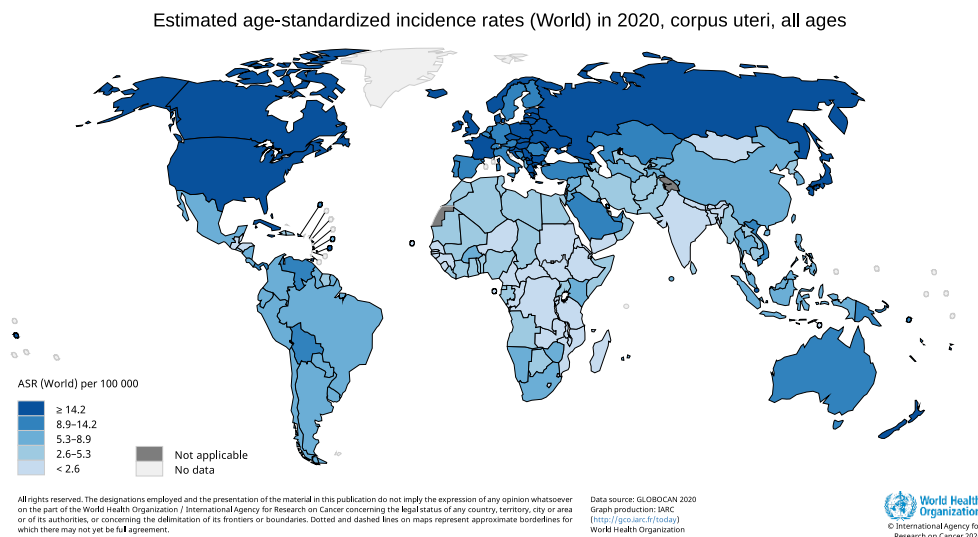


Figura 1. Incidencia mundial de cáncer de útero en 2020 (Global Cancer Observatory, 2020).

Las tasas de incidencia más altas se dan en mujeres postmenopáusicas. Aproximadamente una cuarta parte de los nuevos casos comunicados ocurrieron en mujeres de ≥ 75 años. Las tasas de incidencia específicas por edad aumentan abruptamente entre los 45 y 49 años, antes de descender en los grupos de mayor edad, constituyendo un patrón ligeramente diferente al de la mayoría de los cánceres, como se puede observar en la Figura 2.

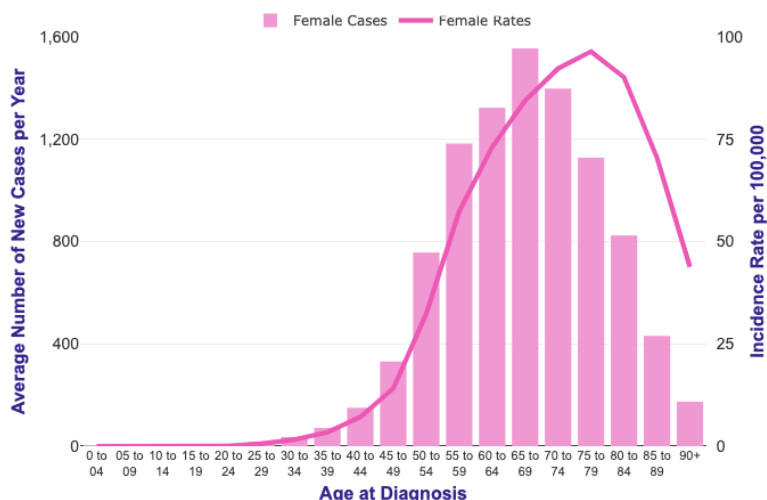


Figura 2. Cáncer de útero, número de casos nuevos por año y tasas de incidencia específicas por edad por 100.000 mujeres, Reino Unido, 2015-2017 (Cancer Research UK, 2020)

De acuerdo con la OMS, en 2020 el número de nuevos casos diagnosticados a nivel mundial ha sido de 417.367 (8,7 casos/100.000 mujeres) y se registraron 97.370 fallecimientos (1,8/100.000 mujeres). Observamos un ligero incremento en el número de casos nuevos diagnosticados en comparación con 2018 (8,4 casos/100.000 mujeres) (6). Sin embargo, se mantiene la ratio de fallecimientos, 1,8/100.000 mujeres. Las tasas de incidencia en países desarrollados representan 14,7 casos/100.000 mujeres con una mortalidad de 2,3/100.000 mujeres (Lorenzo, 2020).

En Estados Unidos, el cáncer de endometrio supuso el 7% de los diagnósticos totales de nuevos casos de cáncer en mujeres y el 4% de las muertes por cáncer (Society, 2020) (Figura 3).

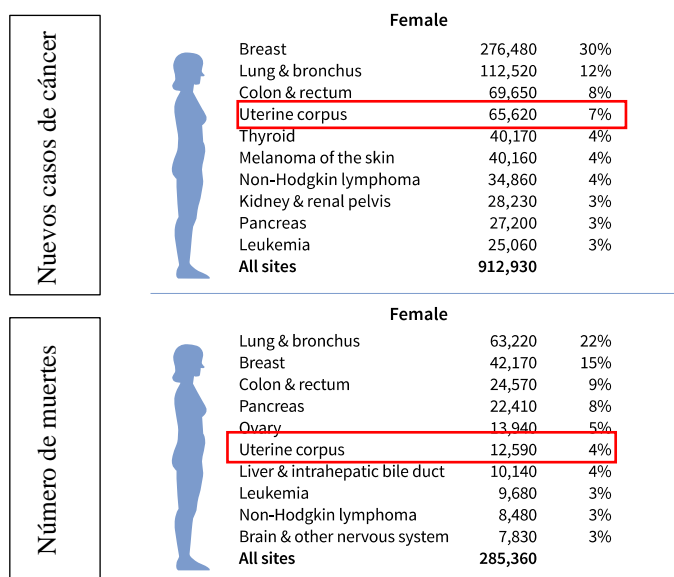


Figura 3. Sociedad Americana de Cáncer, 2020. Número de casos nuevos y de muertes estimadas en mujeres por cáncer en EEUU en el año 2020 (Society, 2020).

En Europa, las tasas más altas de cáncer de endometrio se encuentran en los países del norte y el oeste del continente, siendo Polonia y Lituania los países con mayor incidencia (más de 25/100.000 mujeres), y las más bajas en Portugal, Austria y Luxemburgo (alrededor de 10/100.000 mujeres) (Global Cancer Observatory, 2020) (Figura 4).

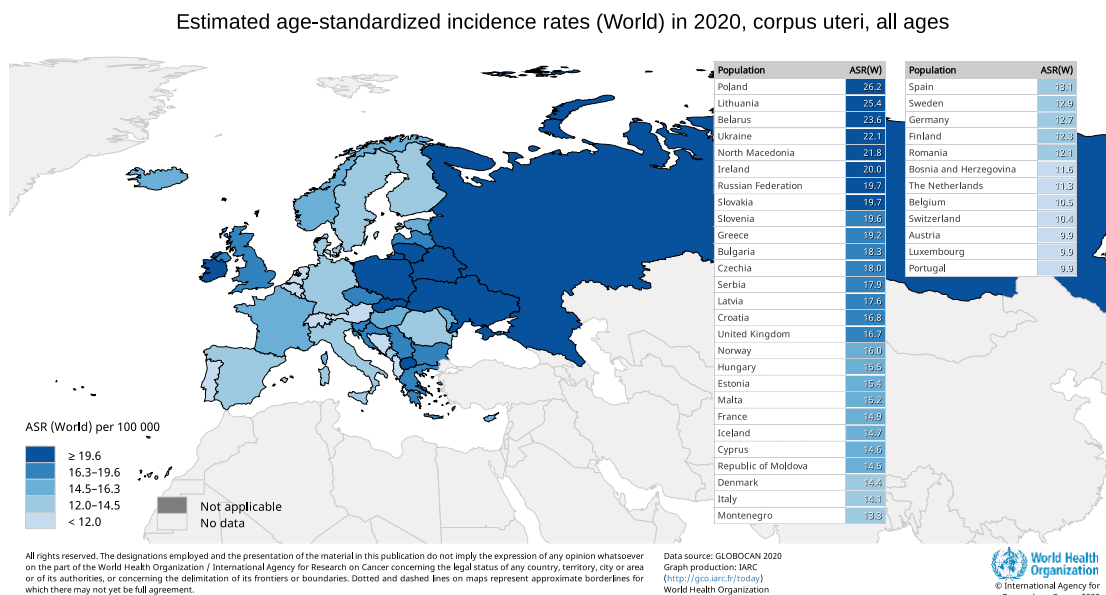


Figura 4. Incidencia europea de cáncer de útero en 2020 (Global Cancer Observatory, 2020).

En España el cáncer de endometrio constituye la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres, con una incidencia de 13,1 casos/100.000 mujeres y una mortalidad de 2,2 casos/100.000 mujeres en 2020 (Lorenzo, 2020). Estos datos confirman que en términos globales el CE sea el segundo tumor maligno del tracto genital femenino con más mortalidad en España, tras el cáncer de ovario (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2017).

1.2 FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo para el carcinoma de endometrio es la presencia de un escenario clínico asociado con un exceso de estrógenos endógenos o exógenos sin la adecuada oposición de progesterona (Khatuja and Rai, 2019). La creciente prevalencia de la obesidad, la disminución del uso de la terapia hormonal menopáusica, el aumento de la prevalencia de la diabetes y los cambios en los comportamientos reproductivos (p.ej., el aumento de la prevalencia de nuliparidad) son factores que posiblemente contribuyen al aumento de incidencia de CE que se observa en los últimos años (Muñoz Menéndez, 2014).

Entre las fuentes exógenas de aporte de estrógenos cabe destacar:

- **Terapia con estrógenos sin oposición de progestágenos.** En un metaanálisis en el que se analizaron ensayos aleatorizados de terapia hormonal en pacientes postmenopáusicas, se encontró un aumento estadísticamente significativo de riesgo

(1,5 veces a 10 veces) de desarrollar hiperplasia de endometrio después de un año de uso de estrógenos sin oposición de progestágenos a dosis medias o altas (Furness S, et al., 2009). Se ha estimado que el riesgo absoluto de cáncer de endometrio en pacientes postmenopáusicas pasa de 1 cada 1000 mujeres a 1 de cada 100 mujeres (Strom BL, et. al., 2006).

La terapia con estrógenos vaginales a dosis bajas para los síntomas relacionados con la atrofia vulvovaginal, no tiene efectos adversos sobre el endometrio (Sienko, 2014).

- **Tamoxifeno.** El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM) con propiedades tanto agonistas como antagonistas, en función del órgano diana. Presenta una actividad antiestrogénica en el tejido mamario, por lo que se usa como agente quimiopreventivo en el cáncer de mama. Sin embargo, se ha asociado a hiperplasia endometrial y CE (Conzen, 2020).

En un informe actualizado del estudio P-1 realizado en 2005, en el que más de 13.000 mujeres fueron tratadas con tamoxifeno o placebo durante cinco años, con siete años de seguimiento, se produjeron 53 casos de cáncer de endometrio en el grupo de tamoxifeno frente a 17 en el grupo placebo (Figura 5). El aumento de cáncer de endometrio se produjo casi exclusivamente en mujeres mayores de 50 años (Conzen, 2020).

El riesgo elevado de cáncer de endometrio continúa mientras la paciente tome tamoxifeno y disminuye después de suspender el tratamiento, como se pueden observar en ensayos como el Adjuvant Tamoxifen (2013) o en The International Breast Cancer Study Group (IBIS-1) (Conzen, 2020).

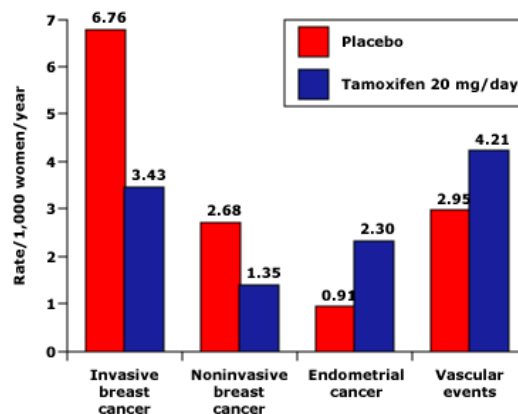


Figura 5. Beneficios y riesgos estimados del Tamoxifeno (Conzen, 2020)

Dentro de las fuentes endógenas de aporte de estrógenos destaca:

- **Anovulación crónica.** Las pacientes con anovulación crónica sufren un recambio endometrial anormal en el que la producción crónica de estrógenos sin oposición de progesterona permite la proliferación continua del endometrio, lo que puede provocar hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. La transición menopáusica y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) son dos situaciones clínicas comunes asociadas con anovulación y, por tanto, tienen un riesgo aumentado de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio (Chen L, et. al 2020).
La nuliparidad y la infertilidad se han asociado también con cáncer de endometrio, pero no parecen ser factores de riesgo independientes, sino que probablemente esté relacionada con la alta frecuencia de ciclos anovulatorios en estas pacientes (Chen L, et al., 2020).
- **Edad.** El 75% de los casos de CE aparecen en mujeres postmenopáusicas, con una edad media de aparición de 60 años. Solo el 25% aparecen en mujeres premenopáusicas, siendo únicamente un 5-10% en mujeres menores de 40 años (Muñoz Menéndez, 2014).
- **Obesidad.** Las pacientes obesas tienen altos niveles de estrógenos endógenos, debido a la conversión de androstendiona a estrona y la aromatización periférica de andrógenos a estradiol. Tanto las pacientes obesas con anomalías metabólicas como las metabólicamente sanas presentan un mayor riesgo de CE (Conzen, 2020).
Un IMC alto ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$) se asocia con el desarrollo de cáncer de endometrio a una edad más temprana (< 45 años) y a mayores probabilidades de presentar la enfermedad en estadio I (77% vs 61%) o con histología de bajo grado (44% vs 24%) cuando se compara con las características del CE que parece en mujeres con IMC $< 40 \text{ kg/m}^2$. Sin embargo, la obesidad grave se asocia paradójicamente con un mayor riesgo de muerte en estas pacientes. La razón no está clara, pero puede deberse a la estimulación continua de las células metastásicas por el estrógeno endógeno o puede ser el resultado de enfermedades asociadas a la obesidad, como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares (Conzen, 2020).
- **Tumores secretores de estrógeno.** Los tumores de células de la granulosa del ovario se asocian a hiperplasia endometrial (25-50%) y carcinoma de endometrio (5-10%). En este caso, el cáncer de endometrio se suele diagnosticar en una fase temprana y se encuentra bien diferenciado (Chen L, et. al 2020).
- **Menarquia temprana y menopausia tardía.** El mecanismo subyacente de ambos escenarios podría ser una exposición prolongada a la estimulación estrogénica, aunque la menopausia tardía no se asocia de manera tan consistente a un mayor riesgo de la enfermedad (Chen L, et. al 2020).

Existen algunos síndromes hereditarios que se han asociado a un aumento de riesgo de CE:

- **Síndrome de Lynch** (cáncer colorrectal hereditario no polipósico). El síndrome de Lynch es un trastorno autosómico dominante que se produce por mutaciones germinales en los genes *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* y *PMS2* (Conzen, 2020). Las mujeres afectadas con este síndrome tienen hasta un 71% de riesgo de desarrollar cáncer de endometrio a lo largo de su vida y representan 2-5 % de todas las pacientes con cáncer de endometrio. La edad media en el momento del diagnóstico es de 46 a 54 años. La mayoría de los carcinomas de endometrio asociados al síndrome de Lynch son de histología endometriode (Conzen, 2020).
- **Síndrome de Cowden** (síndrome de hamartoma múltiple). Se trata de un trastorno autosómico dominante en el que hay una mutación en el gen supresor de tumores *PTEN*. Las pacientes afectas de este síndrome presentan lesiones mucocutáneas características, tienen una alta prevalencia de leiomiomas uterinos y un mayor riesgo de cáncer de endometrio (13-19 %), mama, tiroides, colorrectal y renal (Conzen, 2020).

Se han descrito también situaciones o fármacos considerados como “protectores” para el desarrollo de CE:

- **Uso de anticonceptivos hormonales.** El uso de anticonceptivos orales combinados de estrógeno y progesterona disminuyó el riesgo de padecer cáncer de endometrio entre un 30-40% en estudios epidemiológicos amplios, persistiendo su efecto protector años después de la interrupción de su toma. Este beneficio se atribuye al progestágeno, que suprime la proliferación endometrial. Los anticonceptivos de progestágeno exclusivo parecen proporcionar una protección aún mayor contra el desarrollo de cáncer de endometrio (Muñoz Menéndez, 2014).
- **Tabaquismo.** El hábito tabáquico se asocia a un menor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio en pacientes postmenopáusicas, pero no en premenopáusicas. Obviamente, los riesgos para la salud asociados al consumo de tabaco superan con creces este beneficio. El mecanismo sugerido es que el tabaco estimula el metabolismo hepático de los estrógenos (Chen L, et. al, 2020).
- **La paridad, la mayor edad en el último embarazo, la lactancia materna, la actividad física y la dieta,** con consumo de café o té verde, también han demostrado tener un efecto protector en el desarrollo de cáncer de endometrio (Chen L, et. al, 2020).

1.3 CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

El cáncer de endometrio comprende una gran variedad de neoplasias con características y pronósticos variables. Tradicionalmente, el CE se ha clasificado por sus características histomorfológicas (1983, Bokhman) dividiendo los tumores en dos tipos:

- **Tipo 1:** CE endometriode (65% de los carcinomas de endometrio). Son tumores estrógeno-dependientes, de bajo grado y pronóstico favorable (> 85% de tasa de supervivencia a 5 años) (SEGO, 2017).
- **Tipo 2:** CE de histologías clínicamente agresivas y de alto grado (células claras, seroso y carcinosarcomas). No son hormono-dependientes y el pronóstico es menos favorable que el tipo I (SEGO, 2017).

Este sistema de clasificación, aunque resultó ser útil para proporcionar un marco conceptual del cáncer de endometrio, no conseguía encuadrar algunos tipos de cáncer de endometrio como los CE endometrioides grado 3 o los carcinomas endometriales mixtos. Uno de los problemas más importantes a la hora de clasificar los CE es la variabilidad existente entre los propios patólogos a la hora identificar el grado del tumor (valor kappa de aproximadamente 0,65). La concordancia entre observadores del diagnóstico histológico es también limitada y solo moderadamente reproducible en los carcinomas endometriales de alto grado (valor kappa de aproximadamente 0,50 a 0,65). El consenso diagnóstico, incluso entre patólogos expertos, se observa en < 2/3 de estos casos.

La evaluación y comparación de los sistemas de estratificación del riesgo más utilizados han demostrado que ninguno predice de forma fiable el riesgo de afectación de los ganglios linfáticos o la recurrencia de la enfermedad del cáncer de endometrio en estadio temprano, presumiblemente debido a los desafíos señalados anteriormente (Sociedad española de Ginecología y Obstetricia, 2017).

Hoy en día, sigue siendo un reto poder distinguir aquellos pacientes que se podrían beneficiar exclusivamente de cirugía de los que tienen riesgo de recurrencia local y/o diseminación de la enfermedad y, por lo tanto, que serían subsidiarios de terapia adyuvante. El mayor problema se encuentra a la hora de decidir el tratamiento en etapas tempranas del desarrollo del tumor, pues en las más avanzadas la necesidad de terapia adyuvante suele estar clara.

El conocimiento cada vez mayor de la patogénesis molecular del cáncer de endometrio ha permitido la incorporación de los llamados subtipos moleculares a la clasificación histopatológica, permitiendo obtener una mayor información tanto descriptiva como pronóstica. En 2013, The Cancer Genome Atlas (TCGA) logró identificar cuatro subtipos moleculares tras analizar más de 370 cánceres de endometrio (Figura 6). La asignación de subtipos moleculares es muy reproducible y puede realizarse en biopsias o legrados endometriales diagnósticos, mostrando una alta concordancia con la clasificación realizada en la muestra de histerectomía posterior.

1. **Grupo POLE (ultramutado).** Son tumores estables en número de copias, con mutaciones recurrentes en el dominio de exonucleasa de *POLE*, un gen implicado en la replicación y reparación del DNA. Estos tumores tienen una de las frecuencias de mutaciones somáticas más altas de todos los tumores sólidos. A menudo, aunque no

exclusivamente, el tipo histológico es el endometriode. Las pacientes con este subtipo molecular tienden a ser más jóvenes y delgadas, y a pesar de que en una gran cantidad de veces las características patológicas que presentan son aparentemente agresivas (p.ej. invasión del espacio linfovascular de alto grado), tienen un pronóstico muy favorable (> 96% de supervivencia a los cinco años) (Huvila J, et.al, 2021).

Actualmente, se está llevando a cabo la fase III de un ensayo prospectivo, multicéntrico y aleatorizado, denominado PORTEC-4 en pacientes con cáncer de endometrio de riesgo intermedio-alto que evaluará si los pacientes con este subtipo molecular pueden evitar el tratamiento adyuvante.

2. **Grupo IMS (hipermutado).** Se trata de tumores con niveles bajos de alteraciones somáticas, pero con una carga mutacional muy alta, acompañado de un alto grado de invasión linfocitaria. El silenciamiento epigenético de MLH1 es responsable de la mayoría de este subgrupo, pero también incluye mutaciones somáticas y de la línea germinal en cualquiera de los genes de MMR. Los estudios sobre el estado de inestabilidad de microsatélites y los resultados clínicos del cáncer de endometrio han tenido resultados discordantes, pero se ha demostrado una mayor sensibilidad al tratamiento con radiación en cánceres de endometrio deficientes en MMR y unos resultados mejores de lo esperado en pacientes con enfermedad en estadio avanzado. La FDA ha aprobado el uso de inhibidores de puntos de control inmunitarios para los cánceres de endometrio metastásicos o recurrentes de este grupo con tasas de respuesta prometedoras, incluso en enfermedad avanzada (Huvila J, et.al, 2021).
3. **Grupo con número de copias bajo (endometriode).** Es un grupo de cánceres de endometrio genómicamente estables, competentes en MMR, con carga mutacional moderada y pronóstico favorable-intermedio. Este grupo comprende principalmente neoplasias endometrioides con positividad para receptores de estrógeno y progesterona y altas tasas de respuesta a la terapia hormonal (Huvila J, et.al, 2021).
4. **Grupo con número alto de copias (tipo seroso).** Este subgrupo molecular tiene alteraciones somáticas elevadas del número de copias y perfiles mutacionales, similares a los carcinomas de mama de tipo ovárico y basal de alto grado. Con frecuencia se observan mutaciones en p53 (*TP53*) (92%). La amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2*) se informó en aproximadamente el 20% de los cánceres de endometrio con alto número de copias. Los datos del ensayo PORTEC-3 sugieren que los cánceres de endometrio con anomalías de p53 se asocian con resultados superiores cuando se tratan con quimioterapia además de radioterapia, en comparación con la radioterapia sola (Huvila J, et.al, 2021).

	POLE (ultramutado)	IMS* (hipermutado)	N3mero copias bajo (endometriode)	N3mero de copias alto (seroso-like)
Aberraciones en el n3mero de copias	Baja	Baja	Baja	Alta
Metilaci3n IMS*/ MLH1	IMS mixto alto, bajo, estable	IMS alto	IMS estable	IMS estable
Mutaciones gen3ticas habituales	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID5B (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
Tasa de mutaciones	Muy Alta	Alta	Baja	Baja
Tipo histol3gico	Endometriode	Endometriode	Endometriode	Seroso, endometriode y mixto
Grado tumoral	Mixto (G1-3)	Mixto (G1-3)	G 1-2	G 3
Progresi3n libre de enfermedad	Buena	Intermedia	Intermedia	Mala

* IMS: Inestabilidad de microsate3lites

Figura 6. Caracter3sticas del CE seg3n la clasificaci3n gen3tica (SEGO, 2017)

La clasificaci3n molecular ha demostrado una buena correlaci3n pron3stica en los carcinomas endometrioides de endometrio. Tambi3n puede ser aplicada en tumores no endometrioides, incluyendo los carcinomas serosos, de c3lulas claras, indiferenciados y carcinosarcomas uterinos. Dentro de los tumores de alto grado, el subgrupo *POLE* tiene un buen pron3stico, mientras que el subgrupo seroso-like tiene un pron3stico desfavorable. Aquellos carcinomas de endometrio IMS o perfil molecular no espec3fico (NSMP) tiene un pron3stico intermedio.

Pese a estas ventajas, la clasificaci3n molecular de forma aislada no es suficiente para explicar el pron3stico de todos los tipos de CE. Para minimizar estas limitaciones, la OMS desarroll3 en 2020 la quinta edici3n de la clasificaci3n de tumores del tracto genital femenino, donde destaca un nuevo sistema de clasificaci3n que incorpora las caracter3sticas moleculares del tumor, aportando categorizaci3n reproducible objetiva e informaci3n sobre el pron3stico y su relaci3n con la clasificaci3n histomorfol3gica tradicional (OMS, 2020) (Figura 7).

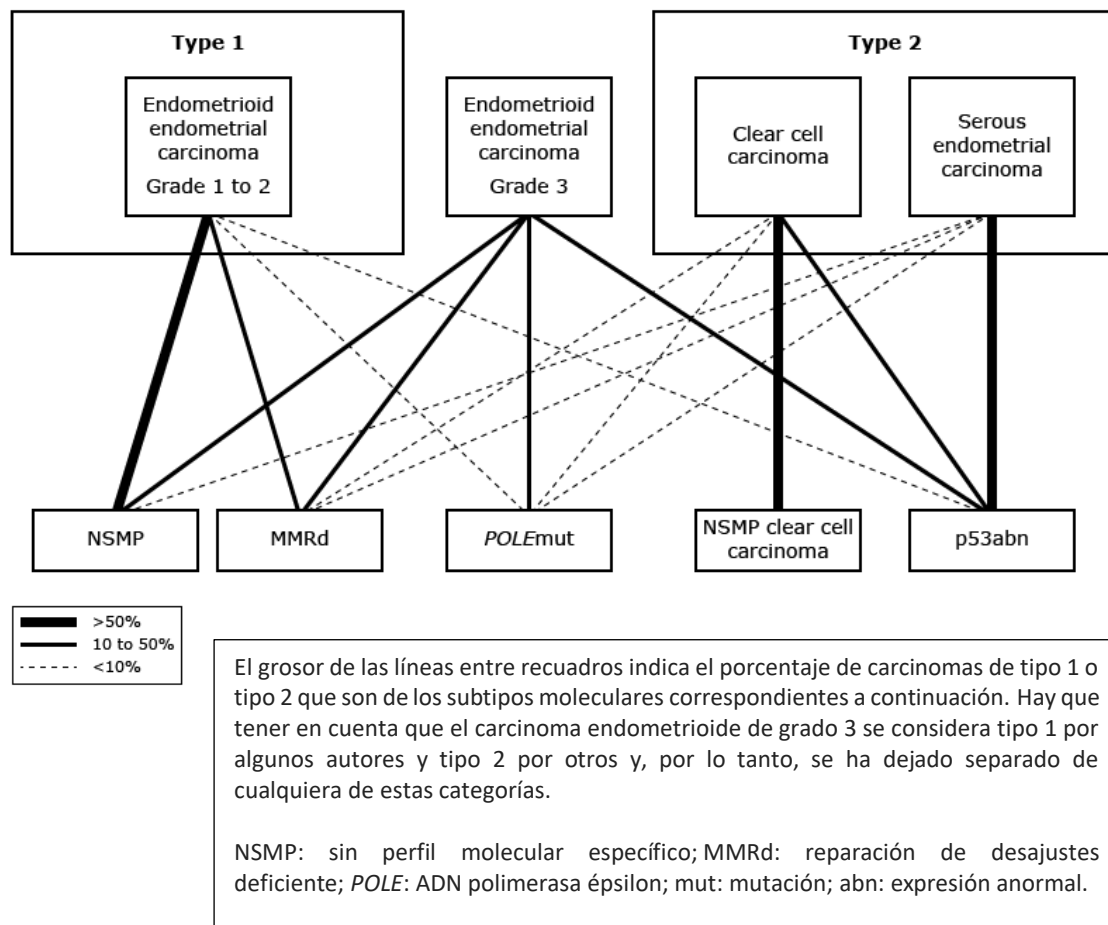


Figura 7. Relación entre el nuevo sistema de clasificación y el tradicional (Conzen, 2020).

El carcinoma endometriode de endometrio puede pertenecer a cualquiera de los cuatro subtipos moleculares, lo que indica su heterogeneidad genética. Los CE endometrioides se clasifican según la FIGO en cuanto a su patrón arquitectónico y el grado nuclear en grado 1 (crecimiento sólido <5%), grado 2 (crecimiento sólido del 6-50%) y grado 3 (crecimiento sólido >50%) (Huvila J, et.al, 2021). Muchos cánceres de endometrio endometrioides de grado 3 tienen un perfil genómico similar a los carcinomas de endometrio serosos, con alteraciones en el número de copias elevado y mutaciones en *TP53*, y representan un subconjunto particularmente diverso de cáncer de endometrio.

El CE de tipo seroso, el segundo tipo más común de cáncer de endometrio representa el 10% de los casos. Una gran mayoría presentan mutaciones TP53. La enfermedad extrauterina clínicamente oculta suele estar presente en el momento del diagnóstico, pudiendo presentar una invasión extensa del espacio linfovascular y peritoneal, similar al carcinoma de ovario. Sin embargo, si el tumor se encuentra confinado en el endometrio presenta buen pronóstico (Huvila J, et.al, 2021).

El carcinoma de células claras es un subtipo poco común (< 5%) que puede pertenecer a cualquiera de los cuatro subtipos moleculares, al igual que los carcinomas endometrioides. Los carcinomas de células claras que pertenecen al subgrupo POLE tienen un pronóstico más favorable, mientras que los que pertenecen al subgrupo de número de copias alto (seroso like) se asocian a un comportamiento más agresivo. Histológicamente el carcinoma endometrial de células claras comparte características morfológicas con el carcinoma de células claras de ovario, pero tienen patrones arquitectónicos diferentes (Huvila J, et.al, 2021).

Los carcinomas indiferenciados no tienen diferenciación glandular o escamosa. La mayoría expresa antígenos epiteliales de forma focal, como la citoqueratina. Se componen de carcinomas endometriales endometrioides de grado 1 o 2 adyacentes a áreas de carcinoma indiferenciado. Con frecuencia son deficientes en MMR, a menudo tienen mutaciones en genes que codifican proteínas del complejo switch/sacarosa no fermentable, y en la mayoría de los casos no tienen mutaciones *TP53*. Esta categoría de neoplasias es la menos conocida, pues se ha descrito recientemente (Huvila J, et.al, 2021).

El carcinosarcoma (anteriormente conocido como tumor de Müller mixto maligno) es un carcinoma bifásico poco común (< 5%) y agresivo, compuesto por un componente de sarcoma de alto grado yuxtapuesto con un carcinoma de alto grado. Una gran mayoría son del subtipo molecular seroso-like (Huvila J, et.al, 2021).

1.4 FACTORES PRONÓSTICOS

Existe una evidencia abrumadora de que tanto el estadio del tumor, como el grado histológico, el subtipo histopatológico y la invasión linfovascular son importantes a la hora de establecer el pronóstico de la enfermedad (Concin *et al.*, 2021) (Figura 8 y 9).

FACTORES PRONÓSTICOS
Estadio
Grado histológico
Subtipo histológico
Invasión linfovascular
Marcadores moleculares y receptores hormonales
Clínicos: edad y raza

Figura 8. Tabla editada de factores pronósticos (Concin *et al.*, 2021)

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO. FIGO 2009	
Estadio I	Tumor confinado al cuerpo uterino
IA	Ausencia de invasión del miometrio o < al 50% (independientemente del grado histológico)
IB	Invasión del miometrio > o igual al 50% (independientemente del grado histológico)
Estadio II	Tumor invade el estroma cervical, pero no se extiende más allá del útero (aclarar que la afectación glandular cervical se considera estadio I y no II)
Estadio III	Extensión loco-regional del tumor (la citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio)
IIIA	El tumor invade la serosa del cuerpo uterino y/o anejos
IIIB	Afectación vaginal y/o parametrial
IIIC	Afectación metastásica ganglionar pélvica y/o para-aórtica
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios para-aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos
Estadio IV	El tumor invade la mucosa vesical y/o rectal, y/o metástasis a distancia
IVA	Invasión de la mucosa vesical y/o rectal
IVB	Diseminación a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales metastásicos

Figura 9. Tabla editada de la clasificación FIGO 2009 de cáncer de endometrio (Lorenzo, 2020).

Sin embargo, hay otros factores pronósticos como la edad. Estudios randomizados realizados para valorar el tratamiento adyuvante en cáncer de endometrio en estadios iniciales identifican la edad como factor de mal pronóstico y riesgo de recidiva de la enfermedad. Las mujeres de edad avanzada tuvieron una menor tasa de supervivencia independientemente de si habían sido o no sometidas a linfadenectomía, e inesperadamente, independientemente de la presencia de metástasis ganglionares (Benedetti Panici *et al.*, 2014). Se recomienda que las pacientes mayores de 60 años en estadios iniciales, sean valoradas como un subgrupo de mayor riesgo de recidiva a la hora de decidir el tratamiento adyuvante que se les va a indicar (SEGO 2017).

El cáncer de endometrio también se asocia con comorbilidades que incluyen la obesidad y la diabetes, y más del 50% de las pacientes con cáncer de endometrio en etapa temprana mueren por enfermedades intercurrentes en lugar de cáncer. Se ha demostrado que el diagnóstico de diabetes y/o hipertensión en pacientes con cáncer de endometrio resultó en una disminución de la supervivencia incluso después de ajustar por edad, estadio y grado tumoral (Widomska Justyna, 2017).

También se ha observado un cierto grado de evidencia según la raza. De este modo, las pacientes asiáticas presentan un mejor pronóstico, por detección temprana de la patología (1 de cada 50 casos se detecta en menores de 35 años, frente a 1 de cada 150 mujeres caucásicas). En cambio, las mujeres de raza negra tienen peor pronóstico que el resto de razas, no solo por los factores propios de esta raza, como la baja aparición de carcinoma endometriode de bajo grado y la elevada incidencia de carcinomas no endometrioides de alto grado, sino también por factores socioculturales (con mayores dificultades para el acceso al diagnóstico y al tratamiento). Además, el carcinoma papilar seroso presenta con mayor frecuencia una sobreexpresión de HER2 (Muñoz Menéndez, 2014).

Actualmente, además de los factores pronósticos clásicos se han utilizado una serie de algoritmos utilizando tres marcadores inmunohistoquímicos (p53, MSH6 y PMS2) y un test molecular (análisis de la mutación de exonucleasa del dominio *POLE*) para identificar grupos pronóstico. Estos algoritmos añaden más información y tienen una fiabilidad elevada a la hora de establecer el pronóstico en tumores de alto grado (León-Castillo *et al.*, 2020).

1.5 ESTADIAJE PREQUIRÚRGICO

El estadía de el cáncr de endometrio es quirúrgico, pero es necesario realizar una valoración prequirúrgica de la extensión de la enfermedad tanto a nivel local, en el útero, como a nivel sistémico (Muñoz Menéndez, 2014) para planificar correctamente la cirugía.

La planificación del tratamiento quirúrgico se basa en las características anatomopatológicas del tumor (histología y grado tumoral) y el estadio (el grado de afectación del útero, la existencia de afectación ganglionar y la afectación de otros órganos). Por tanto, es necesario contar con pruebas complementarias basadas en la imagen para realizar una correcta evaluación prequirúrgica.

Las pruebas de imagen más utilizadas en el estudio prequirúrgico del CE son la Ecografía transvaginal/transrectal (ECOTV/TR), la Resonancia Magnética Nuclear abdómino-pélvica (RMN), la Tomografía Axial Computerizada (TAC) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

En relación con el estudio de la afectación del útero, los objetivos de la valoración radiológica prequirúrgica son informar sobre el tamaño de la lesión, el grado de invasión miometrial, la afectación del estroma cervical, la afectación del tercio superior de la vagina y la afectación de los parametrios. Las pruebas de imagen recomendadas para lograr este objetivo son la RMN y ECOTV/TR. No existe evidencia de la superioridad de ninguna de ellas, si bien cada centro debe evaluar sus resultados con el fin de elegir la prueba diagnóstica más fiable (SEGO 2017).

1.5.1 Ecografía transvaginal /transrectal

La ecografía es una prueba de imagen sencilla, barata y bien tolerada por las pacientes. En caso de CE, el endometrio suele ofrecer una imagen ecogénica heterogénea, con márgenes irregulares y pobremente definidos (Faria *et al.*, 2015) (Figura 10). La sensibilidad y especificidad de la ECOTV/TR para detectar el CE es de 96% y 61%, respectivamente. Ante la imagen de un endometrio atrófico, la ECOTV/TR tiene un alto valor predictivo negativo.

Aunque la invasión del miometrio por el CE, a menudo, puede apreciarse bien, a veces solo puede presumirse por un aspecto irregular de la unión endo-miometrial (Figura 11) (Rizzo *et al.*, 2018). La ECO TV/TR tiene una sensibilidad del 69% y una especificidad del 70% para determinar la profundidad de la invasión miometrial. El uso de infusión salina (p.ej. sonohisterografía) incrementa la sensibilidad de la ECOTV/TR al 84-89% en la evaluación de la profundidad de la invasión miometrial. Sin embargo, su uso es controvertido, con varios

análisis publicados que indican que el procedimiento puede diseminar las células malignas a la cavidad peritoneal.



Figura 10. Ecografía transvaginal de un útero en retroversión en una paciente con hemorragia postmenopáusica. Se muestra una masa polipoide que distiende la cavidad uterina. La biopsia endometrial confirmó la existencia de un carcinoma endometriode

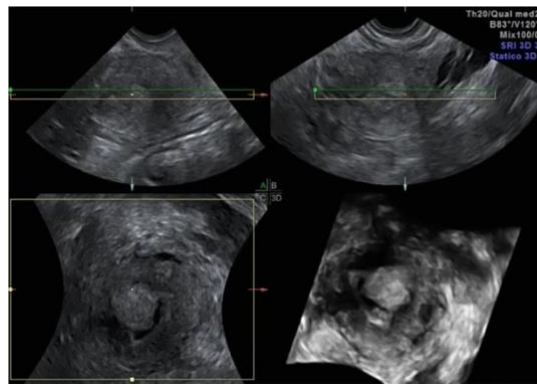


Figura 11. Mujer de 52 años con adenocarcinoma endometriode (estadio IA). La ecografía transvaginal muestra que el cáncer de endometrio invade < 50% del miometrio (Rizzo et al., 2018).

La ECOTV/TR tridimensional (3D ECOTV/TR) es una técnica novedosa que adquiere imágenes ecográficas que pueden reconstruirse en cualquier plano deseado, para representar mejor la invasión miometrial (Figura 12). Sin embargo, los resultados obtenidos hasta el momento son equívocos y la 3D ECOTV/TR aún no ha demostrado ser superior a la ecografía convencional en la evaluación de la afectación miometrial y la identificación de infiltración cervical.

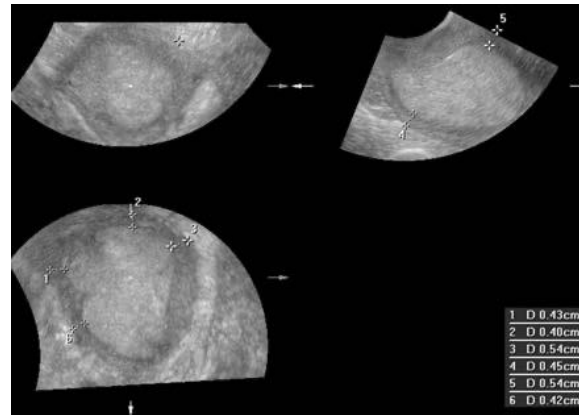


Figura 12. Infiltración miometrial profunda por eco 3D (Muñoz Menéndez, 2014).

Las limitaciones de la ECOTV/TR incluyen el ser operador-dependiente y su limitado campo de visión. Parece que la ecografía puede sobreestimar la invasión miometrial en presencia de tumores grandes, adenomiosis e invasión del espacio linfovascular. La eco Doppler tiene un papel limitado a la hora de evaluar pacientes con carcinoma endometrial, pues no hay una diferencia significativa en el flujo sanguíneo entre los procesos endometriales benignos y malignos (Faria *et al.*, 2015).

En el último protocolo del cáncer de endometrio del ESMO, publicado este año 2021, se llegó a la conclusión de que el rendimiento de la ecografía transvaginal y la RMN a la hora de detectar la invasión miometrial y endometrial es bastante similar. Cabe destacar, que la evaluación preoperatoria mediante ultrasonidos de la invasión profunda del miometrio y del estroma cervical es mejor si se realiza por un ecografista experto, pues muestran mayores resultados de concordancia con los anatomopatólogos y una mayor reproducibilidad interobservador (Concin *et al.*, 2021).

1.5.2 RMN

La resonancia magnética (RMN) es considerada la modalidad de imagen más precisa en la evaluación del estadiaje prequirúrgico del carcinoma de endometrio, debido a su alta resolución anatómica, permitiendo la distinción de los tejidos pélvicos según su composición (Sirtori, *et al.*, 2017). Esta técnica de imagen permite valorar aspectos como la profundización del tumor en el espesor miometrial y la invasión del cérvix, siendo de gran utilidad para determinar la extensión tumoral extrauterina, sobre todo, la afectación ganglionar y de los parametrios. Además, es un fuerte predictor de recurrencia local (Sirtori R, *et al.*, 2017). La resonancia magnética no puede ser utilizada como un método de screening, pues los carcinomas *in situ* y las hiperplasias, al igual que los pólipos no se pueden distinguir en una imagen (Aracki-Trenkic *et al.*, 2016).

En la RMN, el carcinoma endometrial se ve como una masa hipoisointensa en T1, con una intensidad de señal intermedia menor que en el endometrio sano en T2 (Figura 13). En las imágenes dinámicas postcontraste el carcinoma endometrial se realza menos que el miometrio (Figura 13).

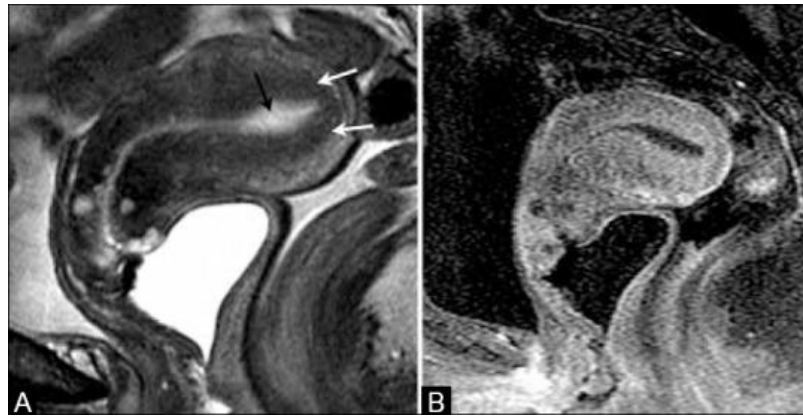


Figura 13. Mujer de 70 años con carcinoma endometrial.

Imagen A: corte sagital en T2W, que muestra una señal de alta intensidad de flujo en la cavidad endometrial (flecha negra) con una baja intensidad de señal en la zona de unión (flechas blancas).

Imagen B: imagen T1W postcontraste, que no muestra evidencia de invasión miometrial o cervical, indicando un estadio IA de la enfermedad (Faria et al., 2015).

Según numerosos estudios, la sensibilidad diagnóstica de la resonancia magnética es aproximadamente del 80 al 90% (variable del 57% al 100%) y la especificidad es del 75 al 90% (Cabrita et al, 2008). Sin embargo, hay algunas limitaciones como el adelgazamiento del miometrio en mujeres postmenopáusicas, la extensión del tumor en las trompas, la compresión miometrial por un pólipo tumoral y la presencia de leiomiomas o adenomiosis (Faria et al., 2015). El uso de contraste intravenoso mejora la precisión para determinar la invasión miometrial desde 55% al 77% con secuencias ponderadas en T2 hasta 85% a 91% en secuencias dinámicas contrastadas (Sirtori R, et al., 2017) (Bi Q, et al., 2020).

En un estudio realizado por Cabrita et al. se incluyeron a 162 pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de endometrio que se sometieron a resonancia magnética pélvica y estadificación quirúrgica, para establecer la correlación entre ambas. Las imágenes de resonancia magnética se compararon con hallazgos patológicos para medir la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos positivos y negativos y la precisión diagnóstica de la resonancia magnética en lo que respecta a la invasión del miometrio, el cuello uterino y los ganglios linfáticos. La diferenciación por resonancia magnética de la invasión miometrial profunda de la enfermedad superficial coincidió con los hallazgos patológicos en el 77% de los casos, con una sensibilidad del 83%, una especificidad del 72% y una precisión diagnóstica del 77%. Con respecto a la invasión cervical, la resonancia magnética tuvo una sensibilidad, especificidad y precisión diagnóstica de 42%, 92%, 81%, respectivamente. Al evaluar la invasión de los ganglios linfáticos, la resonancia magnética presentó una sensibilidad de solo el 17%, una especificidad del 99% y una precisión diagnóstica del 89% (Cabrita S, et al., 2008).

Otro estudio realizado en 2015 por Fei Teng para establecer la correlación entre resonancia magnética y anatomía patológica incluyó a 167 pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio. Se analizaron los factores que dificultan la evaluación precisa de la invasión del miometrio, la invasión del cuello uterino y las metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos mediante imágenes de resonancia magnética con contraste. La sensibilidad, especificidad, precisión diagnóstica, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos de la resonancia magnética con contraste fueron 90,9%, 91,8%, 91,6%, 73,2% y 97,6%, respectivamente, para identificar invasión miometrial profunda; 84,2%, 96,0%, 94,6%, 72,7%

y 97,9%, respectivamente, para identificar invasión cervical; y 45,0%, 91,2%, 85,6%, 40,9% y 92,4%, respectivamente, para identificar metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos. Las principales causas de error en la resonancia magnética con contraste fueron los miomas, las lesiones cornuales, la invasión profunda del miometrio, el gran tamaño del tumor, el tipo de tumor no endometrioide y el grado tumoral más bajo (Teng F, *et al.*, 2015).

En 2017, el Hospital Central de Paraguay analizó retrospectivamente a 26 pacientes que contaban con estudio de RM preoperatoria y diagnóstico histológico por biopsia de cáncer de endometrio. Los resultados que obtuvieron en la evaluación por RM para la infiltración miometrial por estadio e invasión del cérvix para estadios IA, IB y II fueron los siguientes: sensibilidad de 72,2%, 75%, 66,7%; especificidad de 75%, 72,2%, 95,7%; valor predictivo positivo de 86,7%, 54,5%, 66,7% y valor predictivo negativo de 54,5%, 86,7%, 95%, respectivamente (Sirtori R, *et al.*, 2017).

En un metaanálisis publicado en 2020, donde se realizó un análisis de 14 estudios para establecer el valor diagnóstico de la resonancia magnética en la estadificación prequirúrgica del cáncer de endometrio se estableció que para detectar la invasión profunda del miometrio, la sensibilidad y la especificidad combinadas fueron 0,79 y 0,81 respectivamente, y los pacientes menores de 60 años demostraron una mayor sensibilidad (0,84) y especificidad (0,90). Hubo baja sensibilidad y alta especificidad para el diagnóstico de invasión cervical (0,53, 0,95), invasión del estroma cervical (0,50, 0,95), metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos (0,59, 0,95) y metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos (0,65, 0,95) (Bi Q, *et al.*, 2020).

Se llegó a la conclusión de que la resonancia magnética con contraste tiene una alta precisión y una baja tendencia a producir valores predictivos falsos negativos. Los oncólogos ginecológicos deben combinar los datos de las imágenes y la información clínica para tomar decisiones terapéuticas y evitar errores de diagnóstico (Teng F, *et al.*, 2015).

La FIGO no contempla el uso rutinario de la RM para la estadificación preoperatoria del cáncer de endometrio. Sin embargo, otras sociedades científicas como The National Cancer Institute francés ha incluido a la RM en sus guías de manejo, The National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) recomienda el uso de RM ante la sospecha de invasión cervical (Sirtori, *et al.*, 2017) y The European Society of Urogenital Imaging recomienda el uso de la RM en carcinomas de alto riesgo, incluyendo el tipo II y los de tipo I de alto grado (Nougaret S, *et al.*, 2019).

1.5.3. Tomografía axial computarizada y Tomografía por emisión de positrones

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) consiste en la obtención de datos a través de una fuente giratoria de Rayos X, que son analizados por un ordenador que integra los diferentes planos obteniendo imágenes que se representan como cortes anatómicos de milímetros de espesor.

Existen pocos estudios relacionados con la TAC en el cáncer de endometrio, porque los autores consideran que es menos sensible que la resonancia magnética. En la TAC los tumores se pueden identificar como una lesión hipodensa en el parénquima uterino, como una zona centro hipercaptante dentro de una lesión hipodensa, o al observar la cavidad uterina llena de líquido por obstrucción tumoral del canal endocervical o de la vagina (Muñoz Menéndez, 2014) (Figura 14).

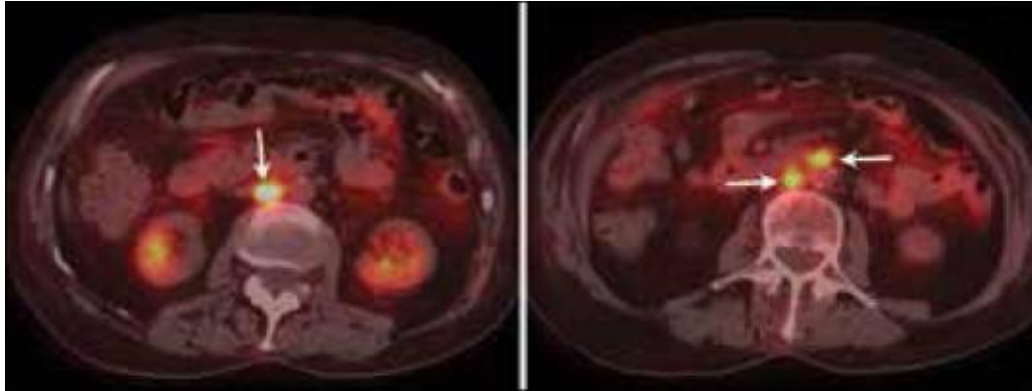


Figura 14. La TAC transversal muestra ascitis, adenopatía ilíaca y una masa irregular en el endometrio que invade el miometrio (STATdX, 2021).

La PET/TC permite la adquisición simultánea de información tanto anatómica como metabólica, y se ha convertido en una herramienta esencial para el estadía oncológico y la supervivencia de pacientes con distintos tipos de cáncer (Faria *et al.*, 2015). El fluorodesoxiglucósido (FDG) se acumula generalmente en lesiones malignas, debido a su elevado metabolismo glucídico.

A pesar de que el carcinoma de endometrio capta de forma elevada el FDG, el valor de la PET/TC en el estadía inicial del mismo es escaso, debido a la limitada resolución espacial y el consumo fisiológico del FDG en las mujeres premenopáusicas. Sin embargo, sí que ha demostrado ser un marcador pronóstico independiente en la recurrencia y la muerte por cáncer endometrial. La PET/TC tiene una elevada sensibilidad y especificidad a la hora de detectar linfadenopatías pélvicas y/o paraaórticas, al igual que metástasis a distancia en casos

seleccionados de carcinoma endometrial de alto riesgo. Se ha demostrado que la PET/TC tiene mayor sensibilidad y especificidad que la RMN para demostrar tanto las linfadenopatías pélvicas y paraaórticas como las metástasis (Figura 15). A pesar de ello, en varios estudios se ha llegado a la conclusión de que ni la difusión por RM, ni la PET/TC son suficientemente precisos como para sustituir la linfadenectomía (Faria *et al.*, 2015).



*Figura 15. Mujer de 73 años con historia de carcinoma endometrial tratada quirúrgicamente con histerectomía. Las imágenes de FDG-PET/TC muestran un elevado consumo de FDG en los ganglios linfáticos retroperitoneales (flechas), que fueron biopsiados y demostraron una recurrencia de la enfermedad (Faria *et al.*, 2015)*

1.6 ESTADIFICACIÓN POSTQUIRÚRGICA

El tratamiento del cáncer de endometrio está basado en la cirugía, siguiendo los criterios de estadificación de la FIGO: histerectomía total extrafascial, anexectomía bilateral, linfadenectomía pélvica y linfadenectomía aorto-cava (el lavado peritoneal, aunque está recomendado por la FIGO, no afecta a la estadificación ni a la decisión de tratamiento adyuvante). La estadificación completa está reservada actualmente para carcinomas de alto riesgo, ya que puede estar asociada al desarrollo de complicaciones y sus beneficios terapéuticos no están del todo claros. Los subtipos histológicos no endometrioides, la diferenciación G3, los tumores de más de 2 cm y la invasión profunda del miometrio (mayor o igual al 50%) se reconocen como factores de riesgo de metástasis ganglionar, y constituyen, por tanto, una indicación de linfadenectomía (Santos *et al.*, 2018).

En un metaanálisis realizado con 16995 pacientes se concluyó que la linfadenectomía sistemática, definida como la extirpación de más de 10 ganglios linfáticos, solo tiene un impacto en la supervivencia en presencia de factores de riesgo. De esta forma, se mantiene la importancia de una correcta evaluación preoperatoria y se refuerza la necesidad de implementar medidas que estratifiquen a las pacientes (Ghanem *et al.*, 2017).

La clasificación FIGO incorpora dos parámetros importantes a la hora de planificar el tratamiento: la profundidad de la invasión del miometrio y el grado histológico. La profundidad de la invasión se correlaciona con la aparición de metástasis en los ganglios linfáticos, y la supervivencia de las pacientes con cáncer de endometrio disminuye al aumentar la profundidad de la invasión del miometrio. Esta profundidad se puede evaluar con precisión mediante la aplicación de resonancia magnética, mientras que el muestreo endometrial permite la determinación del grado histológico. Los hallazgos de la resonancia magnética representan un predictor importante de metástasis en los ganglios linfáticos. Para determinar la vía de abordaje quirúrgica es muy útil la información adicional proporcionada por el examen de estadificación por imágenes de resonancia magnética (p.ej. tamaño del útero, volumen del tumor, presencia de ascitis o enfermedad anexial) (Aracki-Trenkic A, *et al.*, 2016) (Figura 16).



Figura 16. Esquema editado sobre el tratamiento quirúrgico del carcinoma endometrioide de endometrio (Lorenzo, 2020).

2. JUSTIFICACIÓN

La resonancia magnética permite la visualización de la anatomía uterina, la detección de anomalías, así como la detección y caracterización de procesos patológicos. En nuestro servicio, la resonancia magnética se utiliza como primera opción en el estadía preoperatorio del cáncr de endometrio y queremos disponer de datos que ratifiquen su uso como primer método de imagen.

3. OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es establecer el grado de correlación existente entre el estadía prequirúrgico del cáncr de endometrio establecido mediante resonancia magnética, y su estadía postquirúrgico por medio del estudio anatomo-patológico en el HUMV.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del análisis estadístico se han incluido pacientes con cáncer de endometrio entre los años 2016 y 2020, ambos inclusive. Todas las pacientes han sido intervenidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) y cuentan con un estadiaje radiológico prequirúrgico realizado mediante resonancia magnética y su consiguiente estadiaje anatomopatológico postquirúrgico. Para la estadificación se utilizan los protocolos de la SEGO 2016 y de la ESGO/ESMO/ESTRO 2018.

Para un estudio más detallado de la correlación radio-anatomopatológica hemos diferenciado a los tumores mediante su clasificación tradicional (Bokhman, 1983), considerando los carcinomas endometrioides como Tipo I y los carcinosarcomas, células claras y serosos como Tipo II.

El análisis radiológico ha sido realizado por el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y el análisis anatomopatológico lo ha realizado el Servicio de Anatomía Patológica del mismo hospital.

Se recogieron los siguientes parámetros de la historia clínica electrónica en la plataforma Altamira o en el Visor corporativo:

- Edad e IMC, obtenidas a través de la historia clínica.
- Estadiaje radiológico prequirúrgico, mediante resonancia magnética.
- Histología y estadiaje anatomopatológico postquirúrgico.
- Receptores hormonales, *HER2* y Ki67 (%)
- Tipo de cirugía (histerectomía total, con o sin linfadenectomía pélvica y/o paraaórtica) y vía de abordaje (laparotomía, laparoscopia, vaginal o robótica) del protocolo operatorio.
- Tiempo de estancia hospitalaria, contando desde el día de la cirugía hasta el día del alta hospitalaria, del evolutivo postoperatorio.
- Número de ganglios pélvicos y paraaórticos obtenidos, y número de ganglios pélvicos y paraaórticos positivos.

De entre todos los parámetros mencionados en este Trabajo de Fin de Grado nos centraremos en el estadiaje radiológico y la histología y el estadiaje anatomopatológico, con el fin de establecer el tipo de correlación que existe entre ambos métodos.

Compararemos los datos con el estudio realizado por Fei Teng *et. al*, en 2015, en el Hospital Universitario de Taijing, China y con el metaanálisis realizado por Qui Bi y sus colegas en 2020.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA

Hemos encontrado 189 casos de cáncer de endometrio en los cinco años de estudio (2016-2020), lo que supone una tasa de incidencia de 15,2/100.000 mujeres/año en nuestra área sanitaria. El 67,2% de todos los CE (n=127) correspondían a un cáncer de endometrio Tipo I o endometriode, siendo el 32,8% restante (n= 62) un cáncer de endometrio Tipo II (Tabla 1).

La edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico fue de 66 años con una mediana de 64 años en el tipo I y de 68 años con una mediana de 70 años en el tipo II (Tabla 1).

El análisis del IMC (Índice de Masa Corporal) en la población estudiada no mostró diferencias respecto a la media entre el tipo I y el tipo II (27,35 vs 27,20, respectivamente), pero la mediana del IMC en el grupo de mujeres con cáncer de endometrio tipo I fue superior (27,65 vs 22,9, respectivamente) (Tabla 1).

	TIPO I		TIPO II	
	MEDIA	MEDIANA	MEDIA	MEDIANA
EDAD	66,19	64,5	68,48	70
IMC	27,35	27,65	27,20	22,9
Nº PACIENTES	127		62	

Tabla 1. Características epidemiológicas. La tabla muestra la distribución de la muestra en los dos subtipos de cáncer de endometrio analizando de forma independiente la edad y el IMC en cada grupo.

5.2 ESTADIAJE RADIOLÓGICO PREQUIRÚRGICO

Se han excluido 19 casos porque carecían de estudio radiológico prequirúrgico con RMN, de forma que finalmente en el análisis se han incluido 170 pacientes, de las cuales 115 (67,6%) presentaban un cáncer de endometrio Tipo I y 55 (32,35%) un cáncer de endometrio Tipo II.

De los 115 casos de CE tipo I (Tabla 2), el 86,1% (n=99) fueron estadiados prequirúrgicamente como un Estadio I, el 8,6% (n=10) como un Estadio III, el 1,7% (n=2) como un Estadio II, no encontrándose ningún caso en Estadio IV. Hubo un 3,5% (n=4) de los casos que no presentaban alteraciones radiológicas en el estudio prequirúrgico.

ESTADIAJE RADIOLÓGICO RMN											
	Sin evidencia radiológica de tumor	I		II	III				IV		TOTAL
		IA	IB		IIIA	IIIB	IIIC1	IIIC2	IVA	IVB	
TIPO I	4	41	58	2	3	1	5	1	0	0	111
TOTAL	4	99		2	10				0		115

Tabla 2. Estadía radiológico prequirúrgico en CE tipo I.

En relación con el CE tipo II (Tabla 3), se diagnosticaron 55 casos de los que el 72,7 % (n=40) fueron estadiados radiológicamente como Estadio I, 20% como Estadio III y tan sólo 1,8% en Estadio II. No se encontró ningún caso en Estadio IV. Hubo un 5,45% (n=3) de los casos que no presentaban alteraciones radiológicas en el estudio prequirúrgico.

ESTADIAJE RADIOLÓGICO RMN											
	Sin evidencia radiológica de tumor	I		II	III				IV		TOTAL
		IA	IB		IIIA	IIIB	IIIC1	IIIC2	IVA	IVB	
TIPO II	3	26	14	1	2	2	5	2	0	0	52
TOTAL	3	40		1	11				0		55

Tabla 3. Estadía radiológico prequirúrgico en CE tipo II.

Si se analizan los datos de forma conjunta (Tabla 4), encontramos que 139 casos de los 170 (81,8%) fueron estadiados en Estadio I, 3 casos (1,8%) en estadio II y 21 casos (12,3%)

en estadio III. No hubo ningún diagnóstico prequirúrgico de Estadio IV. En 7 casos (4,1%), no se apreciaron alteraciones radiológicas prequirúrgicas.

ESTADIAJE RADIOLÓGICO RMN											
	Sin evidencia radiológica de tumor	I		II	III				IV		TOTAL
		IA	IB		IIIA	IIIB	IIIC1	IIIC2	IVA	IVB	
TIPO I	4	41	58	2	3	1	5	1	0	0	111
TIPO II	3	26	14	1	2	2	5	2	0	0	52
TOTAL	7	139		3	21				0		170

Tabla 4. Estadía de radiológico prequirúrgico en CE tipo I y tipo II.

5.3 ANÁLISIS GENERAL DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VPP Y VPN DE LA RMN EN EL DIAGNÓSTICO DE CE

Se han analizado 170 pacientes que en una biopsia endometrial fueron diagnosticadas de un cáncer de endometrio.

Hemos comparado los resultados de la RMN abdomino-pélvica prequirúrgica con el diagnóstico postquirúrgico definitivo. En 163 de los 170 casos, la RMN mostraba hallazgos radiológicos sospechosos de cáncer de endometrio que fueron posteriormente confirmadas en el estudio AP del espécimen quirúrgico (Tabla 5). En 7 pacientes, la RMN fue informada como normal, pero se encontraron 2 casos de CE en el estudio AP (Tabla 5).

	CE	CA IN SITU/ NO PATOLOGÍA	TOTAL
RMN PATOLÓGICA	162	1	163
RMN NORMAL	2	5	7
TOTAL	164	6	170

Tabla 5. Comparación entre los hallazgos radiológicos de la RMN y el estudio AP definitivo

Por tanto, la RMN abdómino-pélvica en nuestro centro mostró una sensibilidad del 98.8 % en el diagnóstico del CE, una especificidad del 83,3%, un VPP del 99,4% y un VPN del 71,4%.

5.4 ANÁLISIS DE LA ESTADIFICACIÓN RADIOLÓGICA POR RMN EN NUESTRO CENTRO

Hemos analizado también la estadificación radiológica ofrecida por la RMN y la hemos comparado con los hallazgos AP postquirúrgicos. Los resultados aparecen expuestos en la Tabla 6.

RMN	AP					
	IA	IB	II	III	IV	NO
IA (n=67)	56	4	2	4	-	1
IB (n=72)	10	56	3	3	-	-
II (n=3)	1	-	1	1	-	-
III (n=21)	1	3	4	11	2	-
No evidencia (n=7)	2	-	-	-	-	5

Tabla 6. Comparación entre la estadificación provisional de la RMN y la estadificación histológica postquirúrgica.

Ha habido 7 casos en los que la RMN no mostraba evidencia radiológica de tumor:

- En 5 casos existía una correlación positiva con la AP, ya que no se encontró tumor residual en el análisis AP en 4 casos, mientras que en 1 caso se trataba de carcinoma in situ, sin expresión radiológica.
- **2 de 7 casos fueron infraestadiados por la RMN**, ya que finalmente se trataba de un Estadio IA.

67 casos diagnosticados radiológicamente como estadio IA, independientemente del tipo de CE I o II:

- **56 casos tuvieron una perfecta correlación con el estudio AP (86,15%).**
- **En 10 casos, la RMN infraestadió el CE**, ya que 4 casos correspondían a un Estadio IB, 2 casos a un estadio II y 4 casos a un estadio III.
- **En 1 caso se evidenció un sobreestadiaje**, ya que en la AP definitiva se trataba de un CE in situ.

Se diagnosticaron 72 casos de CE en estadio IB:

- 56 casos tuvieron una perfecta correlación en el estadio AP, lo que supone un 77,8%.
- 6 casos fueron infraestadiados: 3 fueron un estadio II y 3 fueron un estadio III.
- 10 casos fueron sobreestadiados, ya que finalmente el estadio AP era IA.

Tan sólo 3 casos del total fueron estadiados radiológicamente como estadio II:

- Correlación positiva en 1 caso (33,3%).
- Infraestadiado en 1 caso que pasó a un estadio III.
- Sobreestadiado en 1 caso que pasó a un estadio IA.

Se diagnosticaron 21 casos en estadio III:

- 11 casos con correlación positiva radiológica-AP (50%).
- 2 casos fueron infraestadiados ya que finalmente correspondían a un estadio IV.
- 8 casos fueron sobreestadiados: 1 pasó a IA, 3 pasaron a IB y 4 a una Estadio II.

No hubo ningún caso diagnosticado radiológicamente como estadio IV

Hemos analizado la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la RMN en nuestro centro en la estadificación prequirúrgica del CE (Tabla 7).

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Estadio IA	96,5	33,3	84,8	71,4
Estadio IB	100	23,8	77,7	100
Estadio II	100	71,4	33,3	100
Estadio III	100	33,3	52,4	100

Tabla 7. Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la RMN en el estadaje prequirúrgico del CE.

Para el estadio IA, la RMN ofrecía una sensibilidad del 96,5%, una especificidad del 33,3%, un VPP del 84,8 % y un VPN del 71.4%.

Para el estadio IB, la RMN tuvo una sensibilidad del 100%, una especificidad del 23,8%, un VPP del 77,7% y un VPN del 100%.

Para el estadio II, la RMN tuvo una sensibilidad del 100%, una especificidad del 71,4%, un VPP del 33,3% y un VPN del 100%.

Para el estadio III, la RMN tuvo una sensibilidad del 100%, una especificidad del 33,3%, un VPP del 52,4% y un VPN del 100%.

6. DISCUSIÓN

La Resonancia Magnética constituye una prueba complementaria ampliamente aceptada para el diagnóstico y planificación del tratamiento en el cáncer de endometrio. Numerosos estudios han demostrado la utilidad de dicha prueba, poniendo de manifiesto una sensibilidad y especificidad muy aceptables en el diagnóstico de la neoplasia de endometrio (Nougaret S, *et al.*, 2019).

El estudio realizado en nuestro hospital demuestra que la resonancia magnética es un método eficaz para la estadificación prequirúrgica del carcinoma de endometrio, lo que sumado al tipo y grado histológico ayuda a determinar la estrategia terapéutica en las pacientes con esta patología.

Los datos poblacionales indican que la edad media fue mayor en las pacientes con CE tipo II (68 años) que en las mujeres diagnosticadas con CE tipo I (66 años), existiendo una diferencia poco significativa de dos años. Estos datos concuerdan con los de la literatura, pues es un cáncer con una mayor prevalencia en la etapa postmenopáusica (90% en mujeres de más de 50 años según la ESMO). En cuanto al IMC, las pacientes con CE tipo I presentaron una media y mediana similar (27,35 y 27,65, respectivamente), que indica sobrepeso, y las pacientes con CE tipo II obtuvieron una media y mediana que difiere en 4 puntos (27,2 y 22,9, respectivamente). Todo ello indica que la media general entre los dos tipos de CE demuestra que hay obesidad en la mayoría de las pacientes, la cual es uno de los factores de riesgo demostrados en la literatura. Sin embargo, la diferencia entre las medianas establece que el P50 de las mujeres con CE tipo I presenta obesidad, pero el P50 de aquellas con CE tipo II tiene un peso normal. Esta diferencia de datos podría tener su explicación en la relación estrógeno-dependiente que existe en el CE tipo I y a su ausencia en el tipo II.

La prevalencia de CE tipo I y CE tipo II en nuestro hospital (67,6% y 32,4%, respectivamente) es similar a la establecida por la SEGO y otras sociedades científicas, que determinan una prevalencia del 65% para el tipo I y del 35% para el CE tipo II. Asimismo, encontramos un mayor porcentaje de casos en estadios iniciales IA y IB (81,8%) que en estadios con extensión loco-regional (12,23%). Estos datos concuerdan con los recogidos en un estudio de 167 pacientes recogidos por la Dra. Fei Teng y cols., que obtuvieron unos porcentajes del 87,2% para el estadio I y del 15,6% para el estadio III.

Según nuestros resultados, la RMN ofrece una sensibilidad muy elevada en todos los estadios. Sin embargo, la especificidad es menor, siendo de un 23,8% en pacientes diagnosticadas de un cáncer de endometrio en etapa IB. Estos datos surgen de la infraestadificación de 6 casos y la sobreestadificación en 10 casos de 72. En los casos infraestadificados se ha completado tratamiento bien de manera quirúrgica o mediante tratamiento adyuvante. Las pacientes con sobreestadificación han sido sometidas a un tratamiento quirúrgico más amplio de lo recomendado, con el consiguiente aumento de la morbilidad, sin beneficio en el pronóstico

de la paciente. Esto mismo ocurre con las pacientes que han sido sobreestadiadas con un cáncer de endometrio etapa III, las cuales han quedado con un diagnóstico definitivo menor.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo a la hora de identificar la invasión miometrial fue similar en nuestro hospital al del hospital de Taijing, excepto en los valores de especificidad, pues ellos obtuvieron unos resultados de 90,9%, 91,8%, 73,2% y 97,6%, respectivamente, y nosotros obtuvimos una especificidad del 33,3% y 23,8% en estadios IA y IB. En el metaanálisis realizado en 2021 por Bi Qui, que incluye 41 estudios, se estableció una sensibilidad y especificidad del 79% y 81%, respectivamente. Precisamente en estos casos con diagnóstico de neoplasia de endometrio en etapas iniciales, es cuando cobraría especial importancia la utilización del ganglio centinela, puesto que de esta manera se evitarían gran número de linfadenectomías, que probablemente serían innecesarias en caso de obtener un ganglio centinela negativo; podríamos solventar de esta manera la baja especificidad de la RMN en nuestro centro. Sin embargo, como ya hemos mencionado en el apartado de la introducción, esta técnica precisa de más estudios para su validación y uso protocolizado en el cáncer de endometrio (SEGO, 2016).

La precisión de la RMN a la hora de identificar la profundidad miometrial alcanzó valores entre el 65% y el 94% en la literatura. La precisión por estadios de la RMN en nuestro hospital fue de 83,6%, 77,7%, 33,3% y 52,4% para los estadios IA, IB, II y III, respectivamente. Los resultados del estudio de Fei Teng, publicado en 2015, muestran cifras de VPP de 88,4%, 70,6%, 54,6% y 50% para cada uno de los estadios mencionados anteriormente. Como puede observarse, la concordancia entre nuestro estudio y el publicado por Fei Teng es menor si nos centramos en los estadios II y III; dado que en nuestra muestra la mayoría de las pacientes tiene un diagnóstico de neoplasia de endometrio en estadio I, quizás un aumento del tamaño muestral en estadios II y III mostraría cambios en los resultados.

Nuestros resultados en cuanto a VPP y VPN de la RMN son superponibles a la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha. De hecho, en el estudio publicado por Sertori R, *et al.*, en 2013, que incluye a 52 pacientes, se concluye que la RMN tiene un VPP del 55% y un VPN del 100%.

Si comparamos nuestros resultados con los obtenidos en el metaanálisis de Bi Qui, encontramos conclusiones similares, excepto a la hora de hallar el valor predictivo positivo, pues nosotros tuvimos un porcentaje del 33,3%, cuando en el estudio comparativo obtuvieron un porcentaje de VPP del 72,7%. Por otro lado, en el metaanálisis los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 58% y 95%, respectivamente, comparadas con el 100% y 71,4% de nuestro hospital, por lo que la sensibilidad de la prueba diagnóstica es mayor en nuestro hospital.

Por último, no obtuvimos ningún diagnóstico de estadio IV, y por tanto no podemos establecer la eficacia de la RMN a la hora de diagnosticar estadios de tal avance. En el estudio con el que estamos comparando nuestros datos obtuvieron un porcentaje tan pequeño de casos con estadio IV, que no pudieron establecer tampoco datos correlativos.

7. CONCLUSIONES

- La Resonancia Magnética es una herramienta útil para la estadificación prequirúrgica del cáncer de endometrio.
- El estudio prequirúrgico mediante Resonancia Magnética permite minimizar la morbilidad y los riesgos asociados a la linfadenectomía en una proporción significativa de pacientes.
- La especificidad en nuestro estudio es menor que en el estudio comparativo en los estadios IA y IB, por lo que en estos casos hay un sobreestadía no deseable. Sin embargo, en la invasión cervical y extensión loco-regional la especificidad, aun no siendo elevada, es similar a la de los datos comparativos.
- En pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio en etapas iniciales, cobra especial importancia el correcto estadía prequirúrgico, ya que en estos casos podría plantearse en un futuro próximo la realización de biopsia de ganglio centinela, para evitar linfadenectomías innecesarias.
- En nuestro hospital la RMN muestra un VPP muy elevado, por lo que la probabilidad de no tener la enfermedad si la resonancia magnética no la identifica es prácticamente en todos los estadios del 100%.
- Combinar los hallazgos por imágenes con la clínica y el grado histológico para tomar las decisiones terapéuticas definitivas es fundamental para trazar la estrategia terapéutica más adecuada en cada paciente.
- La prevalencia del cáncer de endometrio en nuestra población es muy similar a la publicada en la literatura, siendo más frecuente en mujeres postmenopáusicas y aquellas con un IMC elevado.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Aracki-Trenkic, A. *et al.* (2016) 'The role of magnetic resonance imaging in the evaluation of endometrial carcinoma', *Journal of the Balkan Union of Oncology*, 21(3), pp. 542–548. ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293.
2. Benedetti Panici, P. *et al.* (2014) 'Secondary analyses from a randomized clinical trial: Age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(4), p. 363.e1-363.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2013.12.025.
3. Bi, Q. *et al.* (2020) 'Diagnostic accuracy of MRI for detecting cervical invasion in patients with endometrial carcinoma: A meta-analysis', *Journal of Cancer*, pp. 754–764. doi: 10.7150/jca.52797.
4. Binder, P. S. (2016) 'Adult Comorbidity Evaluation 27 score as a predictor of survival in endometrial cancer patients', *Am J Obstet Gynecol*, 215(6), pp. 139–148. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.035.
5. C Plaxe, S. and J Mundt, A., 2020. 'Overview of endometrial carcinoma'. [online] Uptodate.com. [Accessed 25 December 2020].
6. C Plaxe, A. S. C. and Mundt, A. J. (2021) 'Treatment of low-risk endometrial cancer', pp. 1–25.
7. Cabrita S. *et al.* (2008) 'Magnetic resonance imaging in the preoperative staging of endometrial carcinoma'. *Eur J Gynaecol Oncol*. 29(2):135-7. PMID: 18459546.
8. Cancer Research UK. 2020. 'Uterine Cancer Incidence Statistics'. [online] Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer/incidence#heading-One> [Accessed 27 December 2020].
9. Chen, L.-M. and S Berek, J. (2019) 'Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis, and screening'. Available at: [https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening/print?search=diagnóstico cancer de endometrio&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](https://www-uptodate-com.scsalud.a17.csinet.es/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening/print?search=diagnóstico+cancer+de+endometrio&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
10. Chen, L. , S Berek, J., et.al, 2020. 'Endometrial Carcinoma: Epidemiology, Risk Factors, And Prevention'. [online] Uptodate.com. Available at:

<https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-risk-factors-and-prevention?csi=983bbf77-3c37-4ac3-8640-7c7d5c2d2f91&source=contentShare> [Accessed 25 December 2020].

11. Cohn, D. E. (2020) 'Endometrial carcinoma: Staging and surgical treatment', *UpToDate*, pp. 1–29.
12. Comité Editorial de la Clasificación de Tumores de la OMS. 'Clasificación de la OMS de tumores: tumores genitales femeninos', 5.a edición, volumen 4, 2020.
13. Concin, N. *et al.* (2021) 'ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma', *International Journal of Gynecological Cancer*, 31(1), pp. 12–39. doi: 10.1136/ijgc-2020-002230.
14. Conzen, S. D. (no date) 'Managing the side effects of tamoxifen', p. 32.
15. Cooper, C. (2012) 'Managing the side effects of therapy', *Chronic Hepatitis C Virus: Advances in Treatment, Promise for the Future*, pp. 171–182. doi: 10.1007/978-1-4614-1192-5_14.
16. Dizon, D. S. and Vora, S. R. (2021) 'Fertility preservation in patients with endometrial carcinoma', pp. 1–38.
17. Feldman, S. (2008) 'Evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease', *UpToDate*, pp. 1–15. Available at: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>.
18. Faria, S. C. *et al.* (2015) 'Imaging in endometrial carcinoma', *Indian Journal of Radiology and Imaging*, pp. 137–147. doi: 10.4103/0971-3026.155857.
19. Feldman, S. (2008) 'Evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease', *UpToDate*, pp. 1–15.
20. Gco.iarc.fr. 2020. *Global Cancer Observatory*. [online] Available at: <https://gco.iarc.fr/> [Accessed 27 December 2020].
21. Ghanem A. *et al.* (2017). The Impact of Lymphadenectomy on Survival Endpoints in Women with Early Stage Uterine Endometrioid Carcinoma: A Matched Analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 210:225-230.
22. Huvila, J., J. N. McAlpine, FACOG, FRCPS, *et al.*, 2021. *Endometrial Cancer: Pathology And Classification*. [online].
23. Khatuja, R. and Rai, S. (2019) 'Endometrial Carcinoma: Epidemiology and Risk Factors', *Preventive Oncology for the Gynecologist*, pp. 3–12. doi: 10.1007/978-981-13-3438-2_1.

24. León-Castillo, A. *et al.* (2020) 'Clinicopathological and molecular characterisation of "multiple-classifier" endometrial carcinomas', *Journal of Pathology*, 250(3), pp. 312–322. doi: 10.1002/path.5373.
25. Lorenzo, L. S. (2020) 'Cáncer de endometrio-útero - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019', *Seom*.
26. Lu Karen and Schmeler Kathleen (2020) 'Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer): Screening and prevention of endometrial and ovarian cancer - UpToDate', *Up to date*, pp. 1–21.
27. Muñoz Menéndez, A. (2014) 'Resonancia magnética nuclear y marcadores moleculares en el estudio prequirúrgico de pacientes con carcinoma de endometrio: correlación con el estadio quirúrgico final', *TDR (Tesis Doctorales en Red)*.
28. Nougaret S. *et al.* (2019). Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol.* 29(2):792-805. doi:10.1007/s00330-018-5515-y.
29. Rabban, J. T. *et al.* (2018) 'Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists'. doi: 10.1097/PGP.0000000000000512.
30. Reinhold, C., Ueno, Y. and Akin, E. A. (2020) 'Pretreatment Evaluation and Follow-Up of Endometrial Cancer Variant', *American College of Radiology*, pp. 1–13.
31. Rizzo S. *et al.* (2018). Endometrial cancer: an overview of novelties in treatment and related imaging keypoints for local staging. *Cancer Imaging.* 18(1):45. Published 2018 Dec 4. doi:10.1186/s40644-018-0180-6.
32. Santos, F. *et al.*, (2018) 'Surgical staging and endometrial carcinoma: preoperative magnetic resonance or intra-operative pathological exam, how best to proceed?', 12(1), pp. 20–25. Available at: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646-58302018000100004&lang=es.
33. Seom.org. 2020. Cáncer De Endometrio-Útero - SEOM: Sociedad Española De Oncología Médica © 2019. [online] Available at: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?start=1> [Accessed 27 December 2020].
34. Sienko, A. (2014) 'Overview of endometrial carcinoma', *Advances in Surgical Pathology: Endometrial Cancer*, pp. 5–14.

35. Sirtori, R. *et al.* (2017) 'Utility of magnetic resonance in preoperative staging of endometrial cancer', *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas (Asunción)*, 50(3), pp. 41–54. doi: 10.18004/anales/2017.050(03)41-054.

36. Sociedad española de ginecología y Obstetricia (2017) 'Guía de Asistencia Práctica. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016', *Prog Obstet Ginecol.*, 60(3), pp. 274–302.

37. Society, A. C. (2020) 'American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020', *American Cancer Society*, pp. 1–52.

38. Soslow, R. A. *et al.* (2018) 'Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists'. doi: 10.1097/PGP.0000000000000518.

39. Teng, F. *et al.* (2015) 'Contrast-enhanced MRI in preoperative assessment of myometrial and cervical invasion, and lymph node metastasis: Diagnostic value and error analysis in endometrial carcinoma', *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, pp. 266–273. doi: 10.1111/aogs.12570.

40. Zamora P (2020) 'Hormonoterapia - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019'.

9. ANEXOS

ANEXO 1: PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

La mayoría de las pacientes diagnosticadas de cáncer de endometrio son mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, según demuestran estudios sobre la incidencia de cáncer endometrial, un 4 por ciento son mujeres menores de 40 años. Muchas de ellas pueden desear opciones de tratamiento que preserven la fertilidad (Dizon, *et al.*, 2021).

Las candidatas óptimas para el tratamiento de preservación de la fertilidad en el carcinoma de endometrio tienen que tener un adenocarcinoma endometrial bien diferenciado (grado I) con histología y grado confirmado por dilatación y legrado, un tumor confinado al endometrio (estadio IA), sin contraindicaciones para la terapia hormonal y deben comprender que la realización de un tratamiento que no es el estándar en su enfermedad conlleva una serie de riesgos, incluido el riesgo de cáncer oculto, el riesgo de cáncer recurrente o persistente o el riesgo de cáncer de ovario sincrónico que puede ocurrir en el 25% de las mujeres jóvenes. Las mujeres tratadas con un enfoque que preserva la fertilidad se clasifican clínicamente, en lugar de con exploración quirúrgica, por lo que el endometrio no se evalúa completamente y constituye un desafío clínico, pues pueden tener una enfermedad más avanzada de lo que se aprecia mediante la evaluación clínica (C Plaxe, *et al.*, 2021).

En las mujeres con síndrome de Lynch, el cáncer endometrial se produce por un defecto en la reparación de desajustes de los genes, no debido a una estimulación estrogénica excesiva. En base a esta diferencia y a la falta de estudios de respuesta a las progestinas en mujeres con dicho síndrome, no se les ofrece, actualmente, la preservación de la fertilidad (C Plaxe, *et al.*, 2021).

La terapia con progestina es el pilar de la preservación de la fertilidad en el carcinoma de endometrio. Se han propuesto otros tipos de medicamentos, como los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas o los inhibidores de la aromatasa, pero existen pocos datos sobre su eficacia. Se pueden usar varios tipos de progestinas, dosis y regímenes para el tratamiento. Generalmente se administran por vía oral, como el acetato de medroxiprogesterona o el acetato de megestrol, aunque también se pueden administrar mediante un dispositivo intrauterino (DIU). La mayoría de los estudios han evaluado progestinas orales y no hay estudios que las comparen directamente con un DIU liberador de progestina (Dizon, *et al.*, 2021).

Las tasas de respuesta completa con la terapia con progestina varían entre el 70 y 80 por ciento. Después de iniciar la terapia se realiza una biopsia endometrial a los tres meses. Para las pacientes que tiene una respuesta completa, se repite la biopsia endometrial a los tres meses siguientes, y después de dos biopsias negativas consecutivas se les recomiendan que continúen con el embarazo lo antes posible. Para aquellas que sigan con persistencia de la enfermedad a los tres meses, se les aumenta la dosis de progestina oral y se les vuelve a

realizar la biopsia endometrial a los tres meses de haber realizado el cambio de dosis. Es poco probable que las pacientes con persistencia y/o progresión de la enfermedad después de nueve a doce meses de terapia con progestágeno respondan al mismo y, por tanto, deben recibir el asesoramiento adecuado, incluida la posibilidad de realizar una histerectomía (Dizon, *et al.*, 2021).